

· 综 述 ·

钙化性主动脉瓣膜狭窄的基础和临床研究进展

王士雯 尹彤 赵玉生

钙化性主动脉瓣膜狭窄 (calcific aortic stenosis, CAS) 是一种随龄而增加的以瓣膜内大量钙质沉积为特征的老年人常见的心脏瓣膜病变。随着人类寿命的延长,老年人此病的发生率日益增加,在西方发达国家,该疾病的发生仅次于冠心病和高血压;并随着风湿性心脏病发病率的降低,该疾病已经成为老年人瓣膜置换的首要病因^[1]。钙盐结晶沉积在心脏瓣膜上,引起心脏血管的形态及功能变化,导致心脏血流动力学紊乱,诱发严重心血管系统并发症如猝死、心力衰竭和心律失常等,是老年心血管疾病致死的重要原因之一;它严重地影响了老年人的生活质量及寿命,是当今严重威胁老年人健康的常见病和多发病,也是老年疾病防治中一个亟待解决的重要问题^[2]。

1 主动脉瓣膜狭窄的病因转变

在过去的 30 年间,主动脉瓣膜狭窄 (aortic stenosis, AS) 的病因发生了很大的变化,在西方发达国家,风湿性 AS 患者人数已经减半,目前 AS 的主要类型是钙化性的二瓣叶主动脉瓣 (bicuspid aortic valve, BAV) 狭窄和钙化性三瓣叶主动脉瓣 (tricuspid aortic valve, TAV) 狭窄^[1]。目前我国关于 AS 病因谱的改变并没有西方发达国家的明显,而且行外科主动脉瓣膜狭窄置换术的患者,仍以 40~50 岁的患风湿性疾病的中年人为主;然而随着我国人口生活质量的改善,老年人寿命的延长,以及人口老龄化的进展,老年人 CAS 的发病率将会逐渐升高。

2 钙化性主动脉瓣膜狭窄发病机制方面的研究进展

传统观念认为,CAS 是“退行性”改变,瓣膜的破

坏是由于机械性磨损所致。血液动力学研究发现,在主动脉瓣叶的主动脉面,血液发生涡流并近乎停滞。高机械压力作用在主动脉瓣膜接近于主动脉根部附着处和接合线处的弯曲区,在高机械压力作用下,主动脉瓣膜的內皮细胞表现为与轻度 AS 损伤相似的病变,并易于出现脂质沉积和巨噬细胞浸润。该过程在 BAV 中进展更快,因为 BAV 异常的瓣膜和脊区承受更大的机械压力。然而,CAS 仅有少数老年患者中发生,而且 CAS 并非 BAV 的必然结果;因此除了与年龄相关的退变原因外,还有其他因素参与其中。最近的研究发现,CAS 的改变与动脉粥样硬化的病变十分相似,尽管动脉粥样硬化的发生也与年龄有关,但是显然其改变并非单纯的随龄退行性变。在 CAS 的瓣膜中,可能存在着一个复杂的多步骤内在机制发挥作用,即 CAS 的发展可能是高度调节的自主过程,而并非年龄导致的不可避免的结果,病变有可能通过药物逆转^[3~5]。

近年来,随着对非风湿性 AS 与动脉粥样硬化病变相关性认识的不断深入,支持上述观点的细胞和分子过程的研究证据越来越多。瓣膜厚度的增加是 CAS 病变的必需条件,其产生的原因是细胞、脂质、钙盐以及细胞外基质的沉积。最近的研究揭示了上述镜下改变的细胞和亚细胞机制,研究发现,机械压力区内皮细胞的损伤可能是 CAS 发生的启动因素,进而导致血浆中的脂蛋白容易浸润到瓣膜中,该过程类似于动脉粥样硬化的形成^[6]。另一个启动因素可能与微生物如衣原体的感染有关,有研究发现大约 50% CAS 狭窄的瓣膜中可见到肺炎衣原体的存在,但是其在 CAS 形成中的作用尚有待于进一步研究^[7]。

狭窄性“退行性”主动脉瓣膜中的脂质含量远远多于非狭窄性的瓣膜,脂质沉积往往位于瓣膜曲区的主动脉面,该部位承受高机械压力和低剪切力。异常的机械作用在 BAV 中往往更明显,从而导致脂质在 BAV 中的沉积能够在更年轻的患者中发生。

收稿日期:2004-07-01

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:王士雯,女,1933 年 1 月生,山东省峰县人,医学博士,教授,中国工程院院士,解放军总医院老年心血管病研究所所长。

Tel:010-66936761

还有研究发现瓣膜病变中与动脉粥样硬化有关的载脂蛋白成分,如 apo-E, apo-B, apo-a, 与细胞外脂质关系密切,这表明脂质沉积可能来源于血浆中的载脂蛋白,然后通过脂质过氧化的转变,被氧化的脂质颗粒被巨噬细胞吞噬,形成泡沫细胞^[8]。氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)具有前血栓形成的作用,并且对许多细胞具有高度毒性作用,包括内皮细胞和瓣膜的纤维母细胞。研究发现,暴露在 OX-LDL 中的纤维母细胞能够释放基质小泡,构成钙化的核心^[9]。早期 AS 病变中,载脂蛋白的沉积类似于动脉粥样硬化的早期病变,好发于低剪切力的作用区域,与巨噬细胞, T 淋巴细胞, 以及基质蛋白, 例如蛋白聚糖有关。

除了巨噬细胞,大量的 T 淋巴细胞出现在狭窄瓣膜的内皮下和纤维层,与钙化结节的部位一致,因此, T 淋巴细胞可能在 AS 的发病过程中起重要作用,白介素-2 受体的表达是 T 淋巴细胞被激活的证据。T 淋巴细胞释放的某些细胞因子,包括转化生长因子- β , 该因子是细胞外基质形成的激活物^[10]。

最近研究还发现了钙化瓣膜细胞出现在狭窄的瓣膜中,这些细胞的起源仍不清楚,可能是一群自然存在于心脏瓣膜中的间质细胞。这些细胞经历了表型转变,形成骨母样细胞,并能够自发形成钙化结节。CAS 中的纤维母细胞似乎与正常瓣膜中的纤维母细胞不同,因为该细胞除了形成波形蛋白外,还形成 α -肌动蛋白以及结蛋白。另外这些细胞中的大部分还表达组织相容性抗原,可能与免疫竞争细胞有关^[11]。除此之外,纤维母细胞还能够释放细胞因子,包括骨基质蛋白,可能在纤维化和钙化的过程中发挥作用。另外,纤维母细胞还参与了内生软骨的形成^[5,12]。

上述研究表明,脂质与钙化密切相关,两者均出现在狭窄的瓣膜中。主动脉瓣膜的硬化过程是一个复杂的过程,但是脂质在其中可能发挥了中心环节作用,它们与纤维化和钙化发生过程中的多个步骤有关。这些发现再次强调, CAS 可能不是随龄不可避免的退变过程,而是一种与多个步骤有关的并且可能逆转的主动过程。

3 钙化性主动脉瓣膜狭窄的临床危险因素

在家族性高脂血症中,主动脉瓣膜狭窄十分多

见,随着血清胆固醇的降低,瓣膜狭窄可能消退。这些患者中,主动脉瓣膜狭窄的组织学特征与钙化性退行性主动脉瓣膜狭窄十分类似。根据 CAS 与动脉粥样硬化之间的相似性,可以很合理地推断出,动脉粥样硬化的危险因素可能在 CAS 的发展过程中起作用。

目前在该研究方面最大的前瞻性研究是以老年人群为基础,根据大量的临床和超声资料发现,主动脉瓣膜疾病(包括 2% AS, 26% 主动脉瓣膜硬化)与年龄,男性,高血压病史,高 Lp(a), 以及 LDL 胆固醇水平有关^[13]。在回顾性研究中, Mohler 等^[14]比较了因主动脉瓣膜狭窄而行外科换瓣术的 BAV 和 TAV 患者中 CAS 发生的危险因素,结果发现,种族,男性,和低甘油三酯水平与二瓣叶主动脉手术时的年龄有关;而男性,吸烟是退行性三尖瓣主动脉瓣膜狭窄的危险因素。

关于胆固醇水平可能是 CAS 危险因素的许多研究,往往受到回顾性研究资料的局限,以及不同主动脉瓣膜疾病的诊断标准,入选偏差的影响;其中只有 5 个研究对主动脉瓣膜的形态学进行了特异性的评估。Wilmschurst 等发现,和对照组相比,严重 CAS 患者的胆固醇水平偏高。Peltier 等^[15]发现,除了高血压,吸烟,和高体重指数以外,总胆固醇水平高于 200mg/dl 与 CAS 密切相关,他们的病例均为钙化的 TAV。另有研究发现,总胆固醇升高也是 BAV 伴 AS 者的最重要的危险因素。

总之,动脉粥样硬化的危险因素,尤其是高胆固醇血症,与 BAV 和 TAV 所致的 CAS 均有关,但是 CAS 的发病过程仍与动脉粥样硬化有所不同。仅有一半的 CAS 患者伴有冠状动脉疾病,少数冠心病患者同时伴有 CAS。出现上述两种疾病过程不同的原因尚不清楚,可能与其他途径参与发病过程有关,例如与血管紧张素转换酶(angiotensin-conversion enzyme, ACE)和维生素 D 有关,这两种因素均被认为与 CAS 的发生有关。最近的研究提示,维生素 D 受体的 B 等位基因可能是 CAS 的易患因素。有必要进行深入的研究寻找其他特异于 CAS 或动脉粥样硬化的基因标志物。

4 钙化性主动脉瓣膜狭窄病变发展快慢的临床决定因素

最近的研究发现,主动脉瓣膜硬化(aortic sclerosis)是老年人中十分常见的病理现象,并且是CAS发生的前身;Faggiano等报道大约1/3的主动脉瓣膜硬化的患者在随访4年后发生CAS。当出现轻中度的CAS后,病变发展的速率变得更加容易预测,即平均跨膜压力差大约每年增加7 mmHg,尽管不同病人的个体差异可以很大。在较早的研究中,相关的结果主要来自于导管血流动力学数据,而最近的研究结果是通过非侵袭性的Doppler超声获得的。在不同的研究中,尽管研究的设计方案不同,主动脉瓣膜压力差的基线不同,以及随访的时间不同,主动脉瓣膜梯度差每年的增加量都非常相似,平均每年大约为7 mmHg。研究还提出了能够预测CAS快速发展的因素。Palta等^[16]通过170例患者的超声心动图研究发现,最初的主动脉瓣膜面积,目前吸烟状况,血清钙水平与CAS的发展呈正相关。尽管通过多元回归分析发现胆固醇并非独立危险因素,但是当患者的胆固醇水平大于200 mg/dl,和低水平胆固醇的患者相比,CAS病变发展的速度提高2倍。Novaro等的研究发现,能够预测病变发展速度的是年龄以及是否接受他汀药物治疗。LDL胆固醇水平的改变与主动脉瓣膜面积的改变之间也有着一定的关系,Pohle等的研究表明,LDL胆固醇水平和主动脉瓣膜钙化之间呈正相关。Bellamy等还发现,应用他汀类药物能够缓解CAS的进展,但是并未发现CAS的进展与胆固醇水平之间具有明显的相关性。在上述研究中,瓣膜的形态(BAV或TAV)均未检测,但是Otto等的研究和Bellamy等的研究发现,AS的进展速率在BAV和TAV之间并无差别。

5 钙化性主动脉瓣膜狭窄的早期诊断

由于CAS具有独特的杂音,以及非侵袭性成像技术的广泛应用,CAS的诊断往往在无症状期就能够确立;但是病史仍然是诊断具有临床意义的CAS的重要指标。一旦症状出现,必须认识到患者的病情进入了新的更为严重的阶段。但是,由于并发症的出现,CAS的症状常常被错误诊断。

目前,超声心动图检测仍被广为应用于CAS的诊断中,该技术具有敏感、特异、非侵袭性和费用低的特点。使用多普勒,血液通过瓣膜的速度被记录下来,并转换为跨膜压力差。研究发现,跨膜压力差

与通过心导管直接检测到的压力差密切相关。超声心动图还能够评价左室功能,瓣膜形态以及其他瓣膜疾病的诊断。在老年患者中,心导管检查常常需要用于CAS的辅助诊断,以排除明显的冠状动脉疾病。尽管如此,超声只能监测病变晚期阶段的进展,而对于无症状的早期改变,如瓣膜硬化,早期钙化的情况则难以判断;对于瓣膜的严重钙化与钙化后的狭窄也不易区分。电子束CT技术(EBCT技术)的问世为冠状动脉和瓣膜钙化,以及瓣膜狭窄提供了较精确的无创检测技术。通过对主动脉瓣钙化的量化分析,可以了解瓣膜病变的进程,同时对于新的药物治疗手段是否有效可以做出较准确的评估^[17]。

6 钙化性主动脉瓣膜狭窄的早期干预治疗

手术治疗是目前治疗CAS最有效,也是惟一的根治手段,但费用高,风险大。科研人员正试图从基因和药物应用方面探索更为安全有效的治疗方法。由于CAS与动脉粥样硬化之间的密切关系,在疾病的治疗方面也就会考虑到两者的相关性,因此能否像预防动脉粥样硬化一样来预防CAS的进展,从基因和药物应用方面探索安全有效的预防和治疗CAS的方法成为目前的研究热点。最近的研究发现,应用他汀类降脂药物不仅可以稳定粥样斑块,降低血脂,还可以抗炎、增加骨钙沉积,减少异位钙沉积,从而减慢主动脉瓣狭窄的进程。Novaro等^[18]的研究发现,未接受他汀药物治疗的患者,每年主动脉瓣膜面积减少0.11cm²,而接受他汀药物的患者,瓣膜面积每年减少0.06cm²。Shavelle等^[19]的研究还发现,应用他汀药物治疗,在平均2.5年的时间内,能够使主动脉瓣膜钙化患者的数量降低几乎一半,而且应用他汀类药物似乎能够降低主动脉瓣膜钙化的速度。因此,下一步有必要进行大规模的前瞻性临床实验,来进一步验证他汀类药物对治疗AS的作用以及确定治疗的剂量。

由于有研究发现,在正常瓣膜中并不存在的ACE,却出现在所有病变的瓣膜中;而且无论在血流或病灶中,ACE均与低密度脂蛋白密切相关,因而研究人员推测,ACE可能是通过血液中的低密度脂蛋白被携带进入瓣膜中,并参与瓣膜病变的进展。于是,科研人员推断ACE抑制剂可能成为瓣膜病变新的治疗手段^[20]。

7 展 望

尽管目前 CAS 在我国老年人群中的发病率仍低于西方国家,但是随着 CAS 随龄发病率的增高以及人群整体寿命的延长,仍不能忽视该疾病在老年人中的严重后果。对 CAS 是有脂质参与的高度主动调控过程和可能通过药物逆转的认识,为采取有效的药物干预减缓或阻断 CAS 的进展提供了依据。以后有必要对轻中度的 CAS 进行深入的研究,其研究结果不仅能够扩大对 CAS 发病机制的认识,还将对 CAS 患者的治疗产生直接影响。

参 考 文 献

- 1 Edwards WD. The changing spectrum of valvular heart disease pathology. In: Braunwald E, ed. Harrison's advances in cardiology. New York: McGraw-Hill, 2002. 317-323.
- 2 王士雯. 老年人钙化性瓣膜病. 见: 王士雯, 钱方毅. 老年心脏病学. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 543-555.
- 3 Wierzbicki A, Shetty C. Aortic stenosis: an atherosclerotic disease? J Heart Valve Dis, 1999, 8: 416-423.
- 4 Yehuda A, Mordehay V, Itzhak H, et al. Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease. Atherosclerosis, 2002, 161: 193-197.
- 5 Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. Circulation, 2001, 103: 1522-1528.
- 6 Zand T, Majno G, Nunnari JJ, et al. Lipid deposition and intimal stress and strain: a study in rats with aortic stenosis. Am J Pathol, 1991, 139: 101-113.
- 7 Juvonen J, Laurila A, Juvonen T, et al. Detection of Chlamydia pneumoniae in human nonrheumatic stenosis aortic valves. J Am Coll Cardiol, 1997, 29: 1054-1059.
- 8 O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, et al. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996, 16: 523-532.
- 9 Mohler ER, Chawla MK, Chang AW, et al. Identification and characteriation of calcifying valve cells from human and canine aortic valves. J Heart Valve Dis, 1999, 8: 254-260.
- 10 Olsson M, Dalgaard CJ, Haegerstrand A, et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. J Am Coll Cardiol, 1994, 23: 1162-1170.
- 11 Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. J Am Coll Cardiol, 1994, 24: 1664-1671.
- 12 O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. Circulation, 1995, 92: 2163-2168.
- 13 Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic disease. Cardiovascular health Study. J Am Coll Cardiol, 1997, 29: 630-634.
- 14 Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, et al. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors- a casual relationship? A clinical morphologic study. Clin Cardiol, 1991, 14: 995-999.
- 15 Peltier M, Trojette F, Enriquez-Sarano M, et al. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. Am J Cardiol, 2003, 91: 97-99.
- 16 Palta S, Pai AM, Gill KS, et al. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. Circulation, 2000, 101: 2497-2502.
- 17 Kizer JR, Geffer WB, de Lemos AS, et al. Electron beam computed tomography for the quantification of aortic valve calcification. J Heart Valve Dis, 2001, 10: 361-366.
- 18 Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. Circulation, 2001, 104: 2205-2209.
- 19 Shavelle DM, Junichuro T, Budoff MJ, et al. HMGCoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. Lancet, 2002, 359: 1125-1126.
- 20 O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. Circulation, 2002, 106: 2224-2230.